Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Maja Hempel

Fragiles-X-Syndrom

Maja Hempel

Steckbrief

Das Fragiles-X-Syndrom ist charakterisiert durch eine globale Entwicklungsstörung, Intelligenzminderung und Verhaltensauffälligkeiten bei Jungen/Männern und in milder Ausprägung bei einem Teil der Mädchen/Frauen, verursacht durch eine Expansion des CGG-Repeats im 5‘-UTR des X-chromosomalen *FMR1*-Gens.

Aktuelles

- Erwachsene Männer und Frauen mit Prämutationen (55–200 Repeats) im 5’-UTR des *FMR1*-Gens haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung des Fragiles-X-assoziiertes-Tremor-Ataxie-Syndroms, Frauen zusätzlich für das Auftreten einer prämaturen Ovarialinsuffizienz.

Synonyme

- Martin-Bell-Syndrom
- FXS
- Fragiles-X-mentales-Retardierungssyndrom
- Marker-X-Syndrom

Keywords

- Fragiles-X-Syndrom
- X-chromosomal
- Intelligenzminderung
- Repeat-Verlängerung
- Repeat-Erkrankung

Definition

Das Fragile-X-Syndrom (FXS), verursacht durch Expansion des CGG-Repeats (>200 Repeats = Vollmutation) im 5’-UTR des X-chromosomalen *FMR1*-Gens, betrifft v.a. das männliche Geschlecht und ist charakterisiert durch eine globale Entwicklungsstörung, Intelligenzminderung, Verhaltensauffälligkeiten und weitere Auffälligkeiten. Mädchen mit einer Vollmutation können in milderer Ausprägung von den o.g. Auffälligkeiten betroffen sein.

Epidemiologie

- Vor Beginn der Ära des NGS („next generation sequencing“), das die parallele Sequenzierung tausender Gene und damit die molekulare Diagnosestellung für viele

Kinder mit Intelligenzminderung ermöglicht, galt das Fragiles-X-Syndrom als die häufigste Ursache der Intelligenzminderung bei Jungen.

Häufigkeit

- 1:7000 Jungen
- 1:14000 Mädchen

Altersgipfel

- Diagnosestellung zumeist im Kleinkind- oder Schulalter, selten später

Geschlechtsverteilung

- Jungen:Mädchen = 2:1, wobei Jungen deutlich schwerer betroffen sind

Prädisponierende Faktoren

- Prämutation (55–200 CGG-Repeats) im 5‘-UTR des *FMR1*-Gens bei der Kindsmutter

Ätiologie und Pathogenese

- Expansion des CGG-Repeats im 5‘-UTR des *FMR1*-Gens (Vollmutation) führt zur Hypomethylierung und damit zum Expressionsverlust des *FMR1*-Transkripts und zum Verlust des *FMR1*-codierten Proteins FMRP. Letzteres ist in die Aufrechterhaltung und Regulation von Synapsen im ZNS involviert.
- Die Vollmutation kann auch als Mosaikkonstellation vorliegen, einhergehend mit einer milderen Symptomatik.
- Sequenzvarianten oder CNVs in *FMR1* sind nur sehr selten die Ursache eines FXS.
- Prämutationen (55–200 CGG-Repeats) im 5‘-UTR des *FMR1*-Gens führen erst im Erwachsenenalter und dann nur in einem Teil der Betroffenen zu Symptomen (FXTAS, FXPOI).

Klassifikation und Risikostratifizierung

- Jungen mit einer CGG-Repeat >200 im 5‘-UTR des *FMR1*-Gens zeigen nahezu immer Symptome eines FXS, Mädchen (bei denen ein zweites intaktes *FMR1*-Gen vorliegt) sind zu 40% und i.d.R. milder betroffen.

Symptomatik

- Säuglingsalter: muskuläre Hypotonie, motorische und sprachliche Entwicklungsverzögerung, Schlafstörung, Krampfanfälle, gastroösophagealer Reflux
- Kleinkindalter: sprachliche und kognitive Entwicklungsstörung, moderate bis schwere Intelligenzminderung, Aufmerksamkeitsstörung, Verhaltensprobleme mit Hyperaktivität, Schwierigkeiten der Impulskontrolle, Angst, kein Blickkontakt, Aggression, Autismus-Spektrum-Erkrankung
- Schul-/Jugendalter präpubertär: Intelligenzminderung, Verhaltensprobleme, Dysmorphien mit langem Gesicht, prominenter Stirn, prominentem Unterkiefer, großen Ohren
- Schul-/Jugendalter postpubertär: Intelligenzminderung, zunehmende Verhaltensstörung mit Irritabilität/Aggressivität, ausgeprägte Ängstlichkeit, Makroorchie
- Mädchen zeigen identische Symptome in milderer Ausprägung.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Beim klinischen V.a. FXS sollte dieses molekulargenetisch gesichert oder ausgeschlossen werden.

Anamnese

- Schwangerschaft und Geburt, Geburtsmaße
- frühkindliche Entwicklung, Erreichen der Meilensteine
- Verhalten, Ängste
- Familienanamnese: neurologische Erkrankungen, ungewollte Kinderlosigkeit, prämature Ovarialinsuffizienz, Intelligenzminderung

Körperliche Untersuchung

- aktuelle Körpermaße, einschließlich Kopfumfang
- dysmorphologische Untersuchung
- postpubertär Bestimmung der Hodengröße
- neuropädiatrische Testung
- psychologische/psychiatrische Testung

Labor

- symptombezogen

Genetische Analysen

Chromosomenanalyse

- mind. 1,2ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin
- Chromosomenanalyse an kultivierten Lymphozyten
- Dauer ca. 3d
- zumeist unauffälliger Befund, gelegentlich Chromosomenbruch in Xq (= fragiles X)

Molekulargenetische Untersuchung

- mind. 2ml EDTA-Blut (EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure)
- Bestimmung der CGG-Repeats im 5'-UTR des *FMR1*-Gens mittels PCR (Polymerase Chain Reaction) oder Southern Blot

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- symptombezogen, ggf. bei V.a. gastroösophagealen Reflux

Echokardiografie

- Mitralklappenprolaps, andere Anomalien

Röntgen

- symptombezogen, z.B. bei Skoliose

MRT

- symptombezogen, z.B. bei Krampfanfällen

Instrumentelle Diagnostik

EKG

- symptombezogen

EEG

- symptombezogen, z.B. bei Krampfanfällen

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)

- symptombezogen, z.B. bei gastroösophagealem Reflux

24-Stunden-pH-Metrie

- symptombezogen, z.B. bei gastroösophagealem Reflux

Augenärztliche Untersuchung

- Visus, Strabismus

Pädaudiologie

- Hörprüfung
- rekurrente Otitis media

Schlaflabor

- Schlafapnoe

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 463.1

Tab. 463.1 Differenzialdiagnosen des FXS.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Sotos-Syndrom	gelegentlich	Großwuchs, deutliche Makrozephalie, i.d.R. milde Intelligenzminderung	Nachweis einer pathogenen Variante in *NSD1*
Chromosomenstörung, insb. Mikrodeletionen	häufig	u.U. Dysmorphiezeichen	Nachweis einer krankheitsrelevanten Mikrodeletion/ -duplikation
Autismus-Spektrum-Erkrankung	häufig	z.T. bessere kognitive Fähigkeite	keine CGG-Repeat-Expansion im 5'-UTR des *FMR1*-Gens

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Eine ursächliche Therapie steht nicht zur Verfügung.
- Die Behandlung ist symptomorientiert und auf die Förderung der Fähigkeiten, das Management der Verhaltensstörungen/psychiatrischen Symptome und die Unterstützung der Familie ausgerichtet.
- Symptome wie Otitis media, gastroösophagealer Reflux werden nach allgemeinen Richtlinien behandelt.

Allgemeine Maßnahmen

- Inklusion/Aufnahme an Einrichtungen mit Förderkonzept

Konservative Therapie

- Förderung: Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie, Verhaltenstherapie
- zur Verfügung stellen von Hilfsmitteln, wie sie gebraucht werden

Pharmakotherapie

- psychotrope Medikamente für die Regulation der Verhaltensstörungen und/oder die Therapie der psychiatrischen Symptome (Cave: häufig Überreaktionen/ Nebenwirkungen)

Nachsorge

- regelmäßige Vorstellungen beim betreuenden Kinderarzt
- mind. jährliche Kontrollen in der Neuropädiatrie, Augenheilkunde, Pädaudiologie
- kinder- und jugendpsychiatrische Betreuung nach Bedarf

Verlauf und Prognose

- lebenslange Betreuung notwendig
- psychiatrische Probleme verstärken sich mit zunehmendem Alter
- Lebenserwartung nicht eingeschränkt

Literatur

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H et al. FMR1 Disorders. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., Hrsg. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 1998

Wichtige Internetadressen

- National Fragile X Foundation: https://fragilex.org/understanding-fragile-x/fragile-x-101/; Stand: 26.10.2023
- Interessengemeinschaft Fragiles-X e.V.: www.frax.de; Stand: 26.10.2023

Quelle:

Hempel M. Fragiles-X-Syndrom. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/1ZC5DLHX